

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

PCT/HU2004/000123



REC'D 18 JAN 2005
WIPO PCT

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0304095

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

RICHTER Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest,

Magyarországon

2003. 12. 19. napján 45235/03 iktatószám alatt,

Új nagyhatású gyógyszerkészítmények

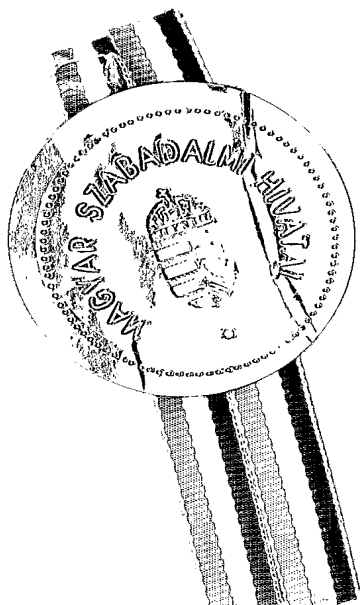
című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2005. év 01. hó 05. napján

A kiadmány hitelélül: Szabó Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



P0304095

2003-12-19

ELSŐBBSÉGI PÉLDANY

Új nagyhatású gyógyszerkészítmények

Feltalálók:	Kocsis Pál okl. biológus	28 %,
	Dr. Tarnawa István okl. biológus	18 %,
	Dr. Thán Márta orvos	18 %,
	Dr. Tihanyi Károly biokémikus, gyógyszerész	18 %,
	Dr. Németh György orvos	18 %.

Bejelentő: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

Budapest, 2003. december 19.

A találmány tárgya új, megnövelt hatású nátrium csatorna blokkoló hatású kombinációs gyógyszerkészítmények. A találmány tárgyát képezi továbbá ezen gyógyszerkészítmények alkalmazása krónikus fájdalom kórképek és a motorikus rendszer zavarainak kezelésében, epilepsziában, valamint azokon az egyéb terápiás területeken, ahol a nátrium csatorna blokkoló gyógyszerek alkalmazása elfogadott.

Régóta ismert, hogy a feszültségfüggő nátrium csatornák döntő szerepet játszanak az idegsejtek ingerlékenysége és az ingerület szállítása szempontjából. A nátrium csatornák pórusokat képezve az idegsejt membránban a membránpotenciál csökkenésének (depolarizáció) hatására rövid időre megnyílnak és rajtuk keresztül nátrium ionok áramlanak a sejtbe, elektromos változásokat generálva. Egyes idegrendszeri kórfolyamatokban a csatornafunkció módosulása figyelhető meg, melynek eredménye többnyire az idegsejtek ingerlékenységének abnormális fokozódása. Számos olyan gyógyszer van forgalomban, illetve áll fejlesztés alatt, amely a feszültségfüggő nátrium csatornákat blokkolva jótékonyan befolyásolja a kórfolyamatokat.

A nátrium csatorna blokkoló gyógyszerek prototípusa a helyi érzéstelenítő hatású lidokain. Egyes, szerkezetükben hasonló anyagokat, mint például a mexiletint, antiaritmiás szívgyógyszerként alkalmaznak. Jelenleg is számos újabb molekula áll fejlesztés alatt, ezek közé tartozik az igen kis dózisban hatékony krobenetin (Carter, A.J. *et al.* Potent blockade of sodium channels and protection of brain tissue from ischemia by BIII 890 CL. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 4944-4949; 2000). Utóbbi vegyület a neuropátiás fájdalom kezelésére is alkalmasnak látszik (Laird, J.M.A. *et al.* Analgesic activity of a novel use-dependent sodium channel blocker, crobenetine, in mono-arthritic rats. *Br. J. Pharmacol.* 134: 1742-1748; 2001). Számos más nátrium csatorna blokkolóról is kimutatták, hogy hatékonyak krónikus fájdalomban (Hunter, J.C., Loughhead, D. Voltage-gated sodium channel blockers for the treatment of chronic pain. *Curr. Opin. CPNS Invest. Drugs* 1: 72-81; 1999). A neurodegeneratív betegségekben használt riluzol (Hurko, O., Walsh, F.S. Novel drug development for amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 180: 21-28; 2000) szintén ugyanezzel a mechanizmussal hat. Újabban felismerték, hogy a nátrium csatorna blokkolók hatékonyak lehetnek fájdalmas, illetve a normális mozgást akadályozó izomspazmussal járó kórképek (Kocsis, P. *et al.* Mydeton: a centrally acting muscle relaxant drug of Gedeon Richter Ltd. *Acta Pharm Hung* 72: 49-61; 2002) kezelésében is. További lehetséges alkalmazási területeik az agyi ischemia, örökletes csatornabetegségek, tinnitus, migrén, gyógyszer abuzus (Clare, J.J., *et al.* Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets.

Drug Discov. Today 5: 506-520; 2000). Számos régóta használt antiepileptikumról (fenitoin, karbamazepin) utólag derült ki, hogy a feszültségfüggő nátrium csatornák gátlása útján hatnak (Willow, M. *et al.* Voltage clamp analysis of the inhibitory actions of diphenylhydantoin and carbamazepine on voltage-sensitive sodium channels in neuroblastoma cells. *Molecular Pharmacology* 27: 549-558, 1985). A lamotrigint már ennek a hatásmechanizmusnak az ismeretében fejlesztették ki (Leach, M.J., *et al.* Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II Neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia* 27: 490-497, 1986; Clare, J.J. *et al.* Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets. *Drug Discov. Today* 5: 506-520; 2000).

Leander eredményei szerint (Leander, J.D. Fluoxetine, a selective serotonin-uptake inhibitor enhances the anticonvulsant effects of phenytoin, carbamazepine, and ameltolide (LY201116). *Epilepsia* 33: 573-576, 1992.) a fluoxetin potenciózza a karbamazepin, a fenitoin és az ameltolide hatását maximális elektrosokk tesztben, egérben. A szerző arra a következtetésre jut, hogy a fluoxetine előnyös lehet olyan depressziós betegek kezelésében, akiknek epilepsziás problémái is vannak, mivel növelheti az egyidejűleg alkalmazott antiepileptikumok hatékonyságát. Nem tesz azonban említést a feltételezett hatásmechanizmusról. Az előző cikkhez hasonlóan Raju és mtsai. (Raju, S.S. *et al.* Effect of fluoxetine on maximal electroshock seizures in mice: acute vs chronic administration. *Pharmacological Research* 39: 451-454, 1999.) azt tapasztalták, hogy a fluoxetin akut kezelés esetén csökkenti a fenitoin antikonvulzáns ID_{50} értékét. Dailey viszont kísérleteiben igazolta (Dailey, J.W. *et al.* Neurochemical correlates of antiepileptic drugs in the genetically epilepsy-prone rat (GEPR). *Life Sciences* 58: 259-266, 1996.) az önmagában adott fluoxetin antikonvulzív hatását. További adatai szerint a szerotonin deplécióna csökkenti egyes antiepileptikumok (karbamazepin, antiepilepsirine) hatékonyságát, nem befolyásolja viszont jelentősen a fenitoin hatásereőségét. Fisher ezzel szemben (Fisher, W., Müller, M. Pharmacological modulation of central monoaminergic systems and influence on the anticonvulsant effectiveness of standard antiepileptics in maximal electroshock seizure. *Biomedica Biochimica Acta* 47: 631-645, 1988.) a monoaminerg rendszerek közül a noradrenerg rendszert emeli ki, mint az antikonvulzáns hatás szempontjából legfontosabbat. Szimpatomimetikumokkal egyes antiepileptikumok (fenitoin, karbamazepin) hatékonysága jelentősen növelhető volt, a noradrenerg rendszer működésének gyengítése pedig csökkentette a vizsgált antiepileptikumok hatékonyságát. Eredményeik szerint a szerotonerg rendszer modulációja nem befolyásolta jelentősen az antiepileptikumok hatékonyságát.

A nátrium csatornák nyitvatartási ideje rendkívül rövid (1-2 ms), mivel a csatorna megnyílása után gyorsan inaktiválódik. Az inaktiváció folyamatának módosításával az idegsejtek ingerlékenysége hatásosan befolyásolható. Újabb adatok szerint számos neurotranszmitter (például szerotonin, noradrenalin, acetilkolin) G-protein kapcsolt receptorokon keresztül modulálhatja a csatornaműködést (Carr, D.B. *et al.* Transmitter modulation of slow, activity-dependent alterations in sodium channel availability endows neurons with a novel form of cellular plasticity. *Neuron* 39: 793-806; 2003 és Li, P., Zhuo, M. Cholinergic, noradrenergic, and serotonergic inhibition of fast synaptic transmission in spinal lumbar dorsal horn of rat. *Brain Res. Bull.* 54: 639-647; 2001). Jóllehet egyes szerzők arról számoltak be, hogy szerotonin receptor agonista hatású anyagok a szerotonin receptorok aktivációján keresztül indirekt módon gátolhatják a nátrium csatornák működését (Carr, D.B. *et al.* Serotonin receptor activation inhibits sodium current and dendritic excitability in prefrontal cortex via a protein kinase C-dependent mechanism. *J. Neurosci.* 22: 6846-6855; 2002), azonban nem foglalkoztak a nátrium csatorna blokkolók és a szerotonerg szerek lehetséges szinergizmusának vizsgálatával. Rapeport viszont a szerotonin újrafelvétel blokkolók és a nátrium csatorna blokkolók közötti szinergizmus hiányáról számolt be (Rapeport, W.G. *et al.* Absence of a sertraline-mediated effect on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of carbamazepine. *Journal of Clinical Psychiatry* 57 (Suppl. 1): 20-23; 1996). A 2002/0147196 A1 számú egyesült államokbeli közzétett szabadalmi bejelentés csak a katekolamin uptake gátlók és a nátrium csatorna blokkolók kombinációjának előnyös hatására vonatkozik neuropátiás fájdalom kezelésében.

A szerotonin felvétel gátlók nátrium csatorna blokkolókra kifejtett esetleges potencírozó hatásáról napvilágot látott kísérletes adatok tehát nagymértékben ellentmondásosak. Néhány véletlenszerű kombináció esetében kimutattak ugyan hatásfokozódást, más eredmények ugyanakkor az ellenkező irányú következtetések levonásának irányába mutattak.

A nátrium csatorna blokkolók azonban számos kedvezőtlen mellékhatással is rendelkeznek. Ezek egy része a nátrium csatornák blokkolásának tudhatók be; ilyenek például egyes kardiovaszkuláris (pl. bradikardia, hipotónia), valamint központi idegrendszeri hatások (pl. ataxia, szedáció). Más mellékhatások viszont ettől függetlenek, az adott gyógyszer szerkezetéhez kötődnek, így például a lamotrigin nagyobb dózisa gasztrointesztinális tüneteket, májkárosodást, bőrtüneteket okozhatnak. A mellékhatások kockázata csökkenthető, ha valamilyen módon sikerül a gyógyszer hatékonyságát fokozni, ezáltal a kívánt hatás eléréséhez szükséges dózist lecsökkenteni.

Kísérleteink során meglepetéssel tapasztaltuk, hogy a nátrium csatorna blokkolók hatása igen nagymértékben megnövekszik szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyag egyidejű adásakor, ugyanakkor a mellékhatások tekintetében ez a szerotonerg potencírozás jóval kisebb mértékű. Ezekből következően a találmány szerinti gyógyszerkészítmények terápiás indexe jóval kedvezőbb a nátrium csatorna blokkolóéhoz viszonyítva. Mint a rotarod kísérletek mutatják, ez a szerotonin újrafelvétel gátlók által okozott hatásfokozódás jóval kevésbé kifejezett, vagy teljesen hiányzik a mellékhatások tekintetében, tehát a kombinációk terápiás indexe jelentősen kedvezőbb, mint a nátrium csatorna blokkolóké. Így például a lamotrigin terápiás indexe (rotarod ED_{50} / MES ID_{50}) a 7,6-es értékről 10 mg/kg fluoxetin jelenlétében mintegy háromszorosára nőtt, amely többszöröse az irodalomból eddig ismert kombinációkénak. A találmány szerinti kombinációk alkalmazása az anyagok mellékhatásainak tekintetében szintén komoly előrelépést jelenthetnek az epilepszia terápiájában is.

Jelen találmány tárgya tehát új nagyhatású kombinációs gyógyszerkészítmények, melyek hatásosak olyan kórképekben, melyek a nátrium csatorna blokkoló gyógyszerek ismert terápiás célpontjai (krónikus fájdalom kórképek, a motorikus rendszer zavarai, epilepszia, alkohol- és drogfüggőség, székelési és vizezési inkontinencia, gyulladás, viszketés, intrakraniális ödéma, ischémia és/vagy ezt követő reperfüziós károsodás vagy glaukóma okozta retinopátia), ugyanakkor azokénál kedvezőbb mellékhatás-profillal rendelkeznek. A találmány tárgyát képező gyógyszerkészítményekben a nátrium csatorna blokkoló gyógyszerek hatásos terápiás dózisa csökkenthető, illetve klinikai hatékonyságuk növelhető.

A gyógyszerkészítmények gyógyhatású anyagként egy nátrium csatorna blokkoló hatású anyagot és egy szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményekben nátrium csatorna blokkoló hatású anyagként alkalmazhatók ilyen ismert hatással rendelkező anyagok, így például lamotrigin, krobenetin, karbamazepin, fenitoin, tolperizon, eperison, oxkarbamazepin, foszfenitoin, előnyösen lamotrigin, oxkarbamazepin, foszfenitoin vagy krobenetin, legelőnyösebben lamotrigin vagy krobenetin. Adott esetben ezen anyagok keverékeinek alkalmazása a találmány megvalósítására szintén a találmány tárgykörébe tartozik.

Szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyagként alkalmazhatók ilyen ismert hatással rendelkező anyagok, előnyösen szelektív szerotonin felvétel gátlók, így például fluoxetin, paroxetin, duloxetin, szertralin, citalopram, escitalopram, legelőnyösebben fluoxetin,

szertralin vagy citalopram. Adott esetben ezen anyagok keverékeinek alkalmazása a találmány megvalósítására szintén a találmány tárgykörébe tartozik.

A találmány tárgykörébe tartozik a nátrium csatorna blokkoló vagy szerotonin felvétel gátló hatással rendelkező anyagok sóinak, szolvátjainak, kristálmódosulatainak vagy sztereoizomerjeinek, illetve ezek keverékeinek alkalmazása.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények hatásosan alkalmazhatók krónikus fájdalom kórképek, így például neuropátiás fájdalmak, gyulladásos fájdalmak, reumatikus fájdalmak, trigeminus neuralgia, fejfájások, fibromyalgia, irritable bowel syndrome (IBS), a motoros rendszer zavarai, így például spasztikus kórképek, esszenciális tremor, disztónia, tinnitus, extrapiramidális rendellenességek, izomrángások (tikkek), neurodegeneratív kórképek, így például ALS, HIV demencia, Parkinson kór, Alzheimer kór, Huntington kór, szklerózis multiplex, prion betegségek, stroke, agyi és gerincvelői sérülések, agyi ischémiás állapotok, továbbá alkohol- és drogfüggőség, székelési és vizezési inkontinencia, gyulladás, viszketés, intrakraniális ödéma, ischémia és/vagy ezt követő reperfüziós károsodás vagy glaukóma okozta retinopátia és különböző epilepszia formák, így parciális (fokális) rohamok, mint például egyszerű parciális rohamok (motoros, szomatoszenzoros-szenzoros, vegetatív, pszichés tünetek), komplex parciális rohamok (parciális kezdet és/vagy tudatvesztés) vagy parciális rohamok másodlagos generalizálódással (generalizált tónusos/vagy klónusos rohamok), a generalizált rohamok, mint például absance (típusos vagy atípusos), mioklónus, klónusos, tónusos, tónusos-klónusos (grand mal) rohamok, tónusvesztés (asztatikus roham), valamint további nem osztályozható rohamformák (International classification of epileptic seizures. Epilepsia, 22, 489-501, 1981) kezelésében és/vagy megelőzésében.

A fenti kórképekben az eredményes kezelés megvalósítható nem csak kizárólag a nátrium csatorna blokkoló vagy szerotonin felvétel gátló hatással rendelkező anyagok szimultán beadásával, amely történhet az anyagok különböző készítményekben vagy ugyanabban a készítményben (kombinációk) történő beadásával, hanem szekvenciálisan is, amikor is bármelyik funkciójú hatóanyag beadható elsőként.

A hatóanyagok vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható származékai alkalmazhatók a kezelésre nyers formában is, de előnyösen olyan formában, amely alkalmas gyógyszerészeti felhasználásra, különösen emberek kezelésére.

A készítmények a megfelelő formájú hatóanyagon kívül tartalmazhatnak egy vagy több gyógyászatilag elfogadható segédanyagot is.

A készítmények alkalmazhatók orális, parenterális, ezen belül intravénás, szubkután, intradermális, intramuszkuláris, intratekális, rektális, topikális, bukkális, dermális vagy szublingvális, továbbá inhalálásra alkalmas formulában.

Az orális kezelésre alkalmas formulák lehetnek különálló egységek, mint például kapszulák, tabletták (így például rágótabletta gyermekgyógyászati alkalmazásra), lehetnek por vagy granulátum formájában, vizes vagy nemvizes oldat vagy szuszpenzió formájában vagy víz-az-olajban vagy olaj-a-vízben emulzió formájában.

A tabletták előállíthatók préseléssel vagy öntéssel, adott esetben egy vagy több segédanyaggal. A préselt tabletták előállíthatók megfelelő présgépben, melyben a por vagy granulátum formájú hatóanyagok adott esetben keverhetők ismert segédanyagokkal, mint például kötőanyagok, töltőanyagok, síkosítók, dezintegránsok, nedvesítő anyagok vagy ízesítők. Kötőanyagként szerepelhet például szirup, acacia, zselatin, sorbitol, polivinilpirrolidon. Töltőanyagként szerepelhetnek különböző hidroximetilcellulóz töltők, mint például laktóz, cukor, mikrokristályos cellulóz, kukoricakeményítő vagy kalciumfoszfát, vagy hidroximetilcellulóz. Síkosítóként szerepelhet magnézium-sztearát, sztearinsav, talkum, polietilén-glikol vagy szilikagél. Dezintegránsként szerepelhet burgonyakeményítő vagy nátrium glikolát. Az öntött tabletták előállíthatók a porított hatóanyag és egy inert folyékony oldószer keverékének megfelelő öntőgéphez történő öntésével. A tabletták adott esetben bevonhatók egy bevonattal a gyógyszer technológiában ismert eljárásokkal. A tabletták előállíthatók lassú vagy szabályozott kioldódású formában is.

Az orális kezelésre alkalmas készítmények előállíthatók folyékony formában is, mint például vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók, szirupok vagy elixírek. Az ilyen készítmények kivitelezhetők olyan száraz formában is, melyből a folyékony formát csak közvetlenül a kezelés előtt állítják elő megfelelő eszközök segítségével. Az említett folyékony formulájú készítmények tartalmazhatnak ismert adalékokat, mint például szuszpendáló ágenseket (szorbitol szirup, metilcellulóz, glükózszirup, zselatin, hidroxietilcellulóz, karboximetilcellulóz, alumínium-sztearát gél vagy ehető hidrogénezett zsírok), emulzifikáló ágenseket (lecitin, szorbitan mono-oleát, acacia), nemvizes anyagokat (mandulaolaj, frakcionált kókuszolaj, észterek, propilén-glikol, etilalkohol), tartósítószerket (metil- vagy propil-p-hidroxibenzoát, szorbitol) vagy ízesítőket.

A készítmények szuppozitórium formában is elkészíthetők, így például tartalmazhatnak hagyományos alapanyagokat, mint kakaóvaj, kemény zsírok, polietilén-glikol vagy egyéb gliceridek.

Parenterális kezelésre alkalmas készítmények lehetnek vizes és nemvizes steril injekció oldatok, amelyek tartalmazhatnak antioxidánsokat, puffereket, baktériumölőket és izotóniás oldott anyagokat. A készítmények kiszerezhetők egy vagy többadagos kiszerezésekben, így például ampullákban és tárolhatók liofilizált állapotban.

A topikális kezelésre alkalmas készítmények elkészíthetők krém, gél, kenőcs vagy transzdermális tapasz formájában.

Intranazális alkalmazásra alkalmas készítmények elkészíthetők például spray, por vagy cseppek formájában.

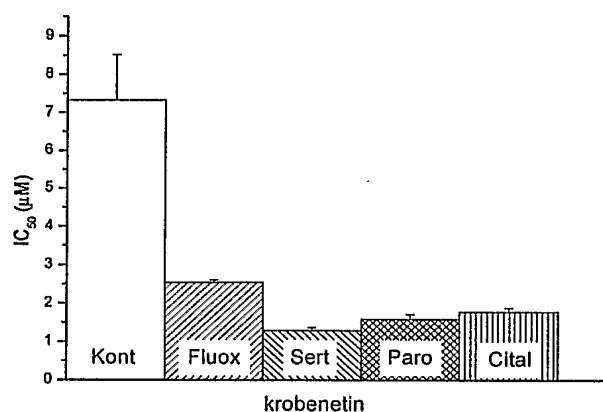
A kezelésre alkalmas készítmény lehet egy aerosol spray, amely hajtógázként például széndioxidot, 1,1,1,2-trifluoroetánt, 1,1,1,2,3,3,3-heptapropánt vagy egyéb megfelelő hajtógázt tartalmaz a hatóanyagok mellett.

Biológiai adatok

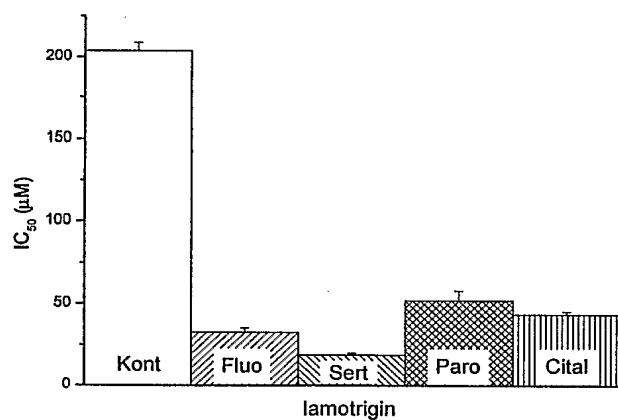
Gerincvelő reflex gátlása

A vizsgálatokat Otsuka és Konishi cikke alapján végeztük (Otsuka, M., Konishi, S. Electrophysiology of mammalian spinal cord in vitro. *Nature* 252, 733-734; 1974), kisebb módosításokkal (Kocsis, P. *et al.* Participation of AMPA- and NMDA-type excitatory amino acid receptors in the spinal reflex transmission, in rat. *Brain Research Bulletin* 60: 81-91; 2003). Az izolált, hasított gerincvelő preparátumon, az L₅-ös hátsó gyök szupramaximális áramimpulzussal történő ingerelésének hatására az L₅-ös mellső gyökön jelentkező gerincvelői reflexválaszt regisztráltuk. A reflexválasz különböző komponensei latenciájuk és időtartamuk alapján jól elkülöníthetők. Kísérleteinkben a nátrium csatorna blokkolóknak a monoszínaptikus reflex komponens (MSR) amplitúdójára kifejtett hatását mértük.

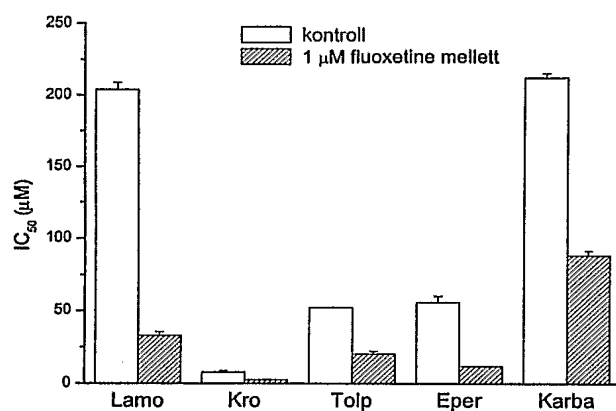
A tolperizon, a rokon szerkezetű és hatású eperison, valamint a nátrium csatorna blokkolók általában az in vitro, hasított gerincvelői preparátumon vizsgálva jelentős gerincvelői reflex gátló hatással rendelkeznek. Ezen preparátumon jól vizsgálhatók két anyag közti farmakodinámiás kölcsönhatások, hiszen metabolikus faktorok nem játszanak szerepet.



1. ábra A nátrium csatorna blokkoló krobenetin reflexgátló hatékonyságának növekedése szerotonin felvétel gátló jelenlétében. A krobenetin hatása önmagában, valamint fluoxetin (Fluo; 1 μM), szertralín (Sert; 0,5 μM), paroxetin (Paro; 10 nM) és citaloprám (Cital; 5 nM) jelenlétében.



2. ábra A nátrium csatorna blokkoló lamotrigin reflexgátló hatékonyságának növekedése szerotonin felvétel gátló jelenlétében. A lamotrigin hatása önmagában, valamint fluoxetin (Fluo; 1 μM), szertralín (Sert; 0,5 μM), paroxetin (Paro; 10 nM) és citaloprám (Cital; 5 nM) jelenlétében.



3. ábra Nátrium csatorna blokkoló hatású anyagok reflexgátló hatékonyságának növekedése szerotonin felvétel gátló jelenlétében. A fluoxetin (1 µM) potencírozó hatása a lamotrigin (Lamo), krobenetin (Kro), tolperizon (Tolp), eperison (Eper) és karbamazepin (Karba) által kifejtett reflexgátlásra.

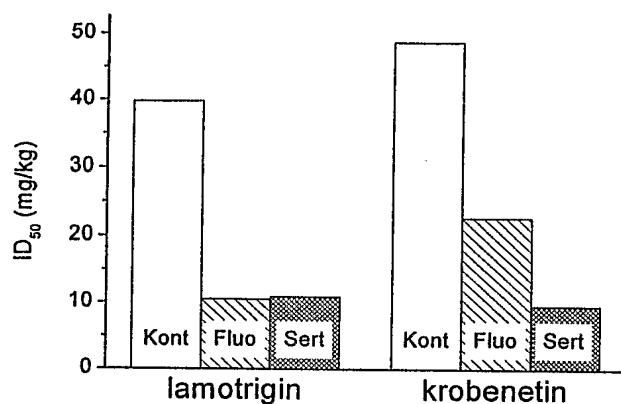
Valamennyi esetben a nátrium csatorna blokkoló hatékonyságának szignifikáns növekedését kaptuk, a szerotonin újrafelvétel gátló hozzáadásának hatására.

A nátrium csatorna blokkolók hatékonyságának változását, a megemelt szerotonin szint mellett, megmértük *in vivo* is, a GYKI 20039 indukálta tremor gátlás teszten.

Tremor teszt

Az anyagok emberben megfigyelhető izomrelaxáns hatásának jellemzésére az állatkísérletben előidézett tremort csökkentő hatékonyságukat használjuk. A tremor indukálása a GYKI 20039 (3-(2,6-diklórfenil)-2-iminotiazolidin) adásával lehetséges. A (a módszer leírása megtalálható: Kocsis, P. *et al.* Mydeton: a centrally acting muscle relaxant drug from Gedeon Richter LTD. *Acta Pharm Hung* 72: 49-61; 2002). A GYKI 20039 10 mg/kg-os intraperitoneális (i.p.) dózisa egerekben intenzív tremort okoz, amely a 4-8. percben éri el a maximumát és 30-60 perc alatt cseng le. Az anyagnak a LON-954 kódjelű tremorogén vegyülethez való strukturális hasonlósága a dopaminerg és szerotoninerger rendszeren keresztüli hatást valószínűsíti (Mohanakumar, K.P., Ganguly, D.K. Tremorogenesis by LON-954 [N-carbamoyl-2-(2,6-dichlorophenyl)acetamide hydrochloride]: Evidence for the involvement of 5-hydroxytryptamine. *Brain Res Bulletin* 22: 191-195; 1989). A GYKI 20039 hatására kialakuló tremor intenzitása különböző hatásmechanizmusú centrális

izomrelaxánsokkal előkezelve dózisfüggően csökkenthető, tehát alkalmas ilyen anyagok hatékonyságának összehasonlítására. A módszert számos, forgalomban lévő izomrelaxánssal validáltuk. Valamennyi dózisfüggő tremorgátlást okozott, melynek mértéke jól korrelált az adott izomrelaxáns antispasztikus klinikai hatékonyságával. A nátrium csatorna blokkolók vizsgálataink alapján rendelkeznek tremorgátló tulajdonsággal, a következő anyagok hatékonyságának változását mértük az emelt szerotonin szint hatására. Az anyagokat együtt adtuk i.p. A vizsgálatokat 19-21 g-os, hím NMRI egereken végeztük.



4. ábra A nátrium csatorna blokkoló lamotrigin és krobenetin hatékonyságának növekedése egy önmagában szignifikáns hatást nem produkáló dózisú szerotonin felvétel gátló jelenlétében. A lamotrigin és a krobenetin önmagában i.p. adva (Kont) valamint 10 mg/kg fluoxetin i.p. (Fluo) és 10 mg/kg szertralín i.p. (Sert) mellett meghatározott ID₅₀ értékei tremor teszten

Végeztünk kísérleteket, amelyekben rögzített arányú kombinációkat vizsgáltuk. Ebben az esetben is jelentős hatékonyság növekedést tapasztaltunk.

komponensek	arány	a nátrium csatorna blokkolóra számított ID ₅₀ i.p.
Lamotrigin	-	39,79 mg/kg
Lamotrigin : fluoxetin	10:1	22,9 mg/kg
Lamotrigin : fluoxetin	10:2	15,3 mg/kg

1. táblázat A nátrium csatorna blokkoló lamotrigin hatékonyságának növekedése rögzített arányban hozzáadott szerotonin felvétel gátló jelenlétében.

Maximális elektrosokk okozta görcs gátlása

Az elektrosokk okozta görcs gátlása (MES; Swinyard, E.A., Brown, W.C., Goodman L.S. Comparative assay of antiepileptic drugs in mice and rats. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 106, 319-330; 1952) az anyagok antiepileptikus hatékonyságáról ad információt. A vizsgálatokat 19-21 g-os, hím NMRI egereken végeztük. A SSRI hatású anyagokkal történő előkezelés a nátrium csatorna blokkolók hatékonyságát jelentősen megnövelte, ugyanakkor az SSRI hatású anyagok önmagukban ebben a dózisban gyakorlatilag hatástalannak mutatkoztak ezen a teszten.

	MES gátló ID ₅₀ egereken		
	önmagában	fluoxetin (10 mg/kg)	szertralin (10 mg/kg)
		mellett	
lamotrigin	4,5	1,3	1,4
krobenetin	>>20	17,0	15,5

2. táblázat A nátrium csatorna blokkoló hatékonyságának növekedése egy önmagában szignifikáns hatást nem produkáló dózisú szerotonin felvétel gátló jelenlétében. A szerotonin felvétel gátlót 45, a nátrium csatorna blokkolót 30 perccel az elektrosokk előtt adtuk intraperitoneálisan (i.p.).

Eredményeink azt mutatják, hogy a szerotonin felvételét gátló anyagok adásával a nátrium csatorna blokkoló hatásmechanizmusú antiepileptikumok hatékonysága megnő. Másrészt mivel a mellékhatást vizsgáló rotarod teszten ez a hatékonyság fokozódás jóval kevésbé kifejezett, az anyagok mellékhatás profilja is javul. Végeredményben tehát egy hatékonyabb és kedvezőbb mellékhatásprofilú gyógyszerhez jutunk a két anyag együttes alkalmazásával.

Rotarod teszt

A rotarod teszt (Dunnham, N.W., Miya, T.S. J. Am. Pharm. Assoc. 46,208, 1957) az anyag által okozott esetleges koordinációs zavarokról, illetve akaratlagos mozgás problémákról ad tájékoztatást. Ebben a tesztben a szerotonin felvétel gátlók által a feszültségfüggő nátrium csatorna blokkolók hatékonyságában okozott változás sokkal kevésbé volt kifejezett. Ez arra enged következtetni, hogy a kombinációk az anyavegyületeknél sokkal kedvezőbb mellékhatás profilt mutatnak.

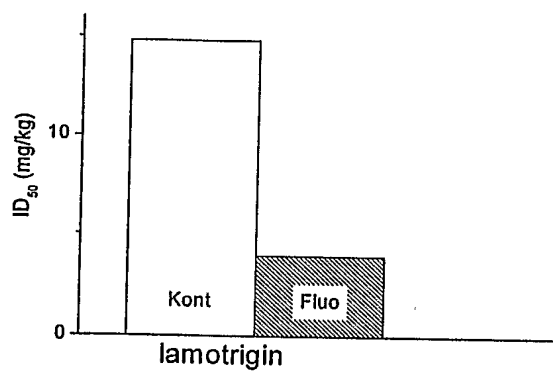
A vizsgálatokat 19 -21 g-os, hím NMRI egereken végeztük. A különböző előkezelési időkkal végzett kísérletek, közel azonos eredményeket adtak.

	RR gátló ED ₅₀ egereken (mg/kg)					
	önmagában		együttadva			
			fluoxetin (10 mg/kg)		szertralin (10 mg/kg)	
	- 20 min	- 35 min	- 20 min	-35 min	- 20 min	- 35 min
lamotrigin	34,3	N. T.	28,5	31,1	31,9	30,8
krobenetin	68,1	N. T.	38,6	51,0	36,8	53,1
fluoxetin	43,5	45,8				
szertralin	111,5	120,4				

3. táblázat A nátrium csatorna blokkoló hatékonyságának növekedése egy önmagában szignifikáns hatást nem produkáló dózisu szerotonin felvétel gátló jelenlétében. (N.T.- nincs tesztelve)

Fenil-kinon indukált akut fájdalom modell

Hendershot és Forsaith által 1959-ben leírt metodikát követtük (Kazuko Goto *et al.* Analgesic Effect of Mofezolac, a Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, Against Phenylquinone-Induced Acute Pain in Mice. Prostaglandins & other Lipid Mediators 56:245-254; 1998, Prem Prakash Singh *et al.* Acetic Acid and Phenylquinone Writhing Test: A Critical Study in Mice. Meth and Find Exptl Clin Pharmacol 5(9): 601-606; 1983.) Egy irritáns hatású vegyület, a fenil-kinon (0,02 % oldat, 0,1 ml/10 g testsúly) hasüregbe történő injekciójával váltottuk ki az akut fájdalmat. A fluoxetint 15 perccel a lamotrigin előtt adtuk i.p. A vizsgálatokat 19-21 g-os, hím NMRI egereken végeztük.



5. ábra A nátrium csatorna blokkoló lamotrigin fájdalomcsillapító hatékonyságának növekedése szerotonin felvétel gátló jelenlétében. A lamotrigin önmagában (Kont) valamint 10 mg/kg fluoxetin mellett (Fluo) meghatározott ID_{50} értékei writhing teszten.

Igénypontok

1. Gyógyhatású szerként egy nátrium csatorna blokkoló hatású anyagot és egy szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyagot tartalmazó kombinációs gyógyszerkészítmény.
2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény azzal jellemezve, hogy a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyagot a következő csoportból választjuk ki: fluoxetin, paroxetin, duloxetin, szertralin, escitalopram, citalopram.
3. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény azzal jellemezve, hogy a nátrium csatorna blokkoló hatású anyagot a következő csoportból választjuk ki: lamotrigin, krobenetin, oxkarbamazepin, foszfenitoin.
4. Az 1-3. igénypontok szerinti gyógyszerkészítmény azzal jellemezve, hogy a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyag fluoxetin és a nátrium csatorna blokkoló hatású anyag lamotrigin.
5. A 1-3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény azzal jellemezve, hogy a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyag fluoxetin és a nátrium csatorna blokkoló hatású anyag krobenetin.
6. Az 1-3. igénypontok szerinti gyógyszerkészítmény azzal jellemezve, hogy a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyag szertralin és a nátrium csatorna blokkoló hatású anyag lamotrigin.
7. A 1-3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény azzal jellemezve, hogy a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyag szertralin és a nátrium csatorna blokkoló hatású anyag krobenetin.
8. Egy nátrium csatorna blokkoló hatású anyag és egy szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyag alkalmazása emlősöknél jelentkező alkohol- és drogfüggőség, székelési és vizelési inkontinencia, gyulladás, viszketés, intracraniális ödéma, ischémia és/vagy ezt követő reperfúziós károsodás vagy glaukóma okozta retinopátia kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.
9. Egy nátrium csatorna blokkoló hatású anyag és egy szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyag alkalmazása emlősöknél jelentkező krónikus fájdalom kórképek, epilepsziával járó kórképek vagy a motorikus rendszer zavarai és/vagy károsodása következtében kialakult tünetek vagy kórképek kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

10. A 8-9. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás azzal jellemezve, hogy a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyagot a következő csoportból választjuk ki: fluoxetin, paroxetin, duloxetin, szertralin, escitalopram, citalopram.
11. A 8-9. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás azzal jellemezve, hogy a nátrium csatorna blokkoló hatású anyagot a következő csoportból választjuk ki: lamotrigin, krobenetin, oxkarbamazepin, foszfenitoin.
12. A 8-9. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás azzal jellemezve, hogy a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyag fluoxetin és a nátrium csatorna blokkoló hatású anyag lamotrigin.
13. A 8-9. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás azzal jellemezve, hogy a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyag fluoxetin és a nátrium csatorna blokkoló hatású anyag krobenetin.
14. A 8-9. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás azzal jellemezve, hogy a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyag szertralin és a nátrium csatorna blokkoló hatású anyag lamotrigin.
15. A 8-9. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás azzal jellemezve, hogy a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyag szertralin és a nátrium csatorna blokkoló hatású anyag krobenetin.
16. Eljárás emlősöknél jelentkező krónikus fájdalom kórképek, epilepsziával járó kórképek vagy a motorikus rendszer zavarai és/vagy károsodása következtében kialakult tünetek vagy kórképek kezelésére és/vagy megelőzésére azzal jellemezve, hogy a kezelésre szorulóknak gyógyhatású anyagként egy nátrium csatorna blokkoló hatású és egy szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyagot tartalmazó gyógyszerkészítménynek gyógyászatilag hatásos mennyiségét adjuk be.
17. Eljárás alkohol- és drogfüggőség, székelési és vizeleti inkontinencia, gyulladás, viszketés, intracraniális ödéma, ischémia és/vagy ezt követő reperfúziós károsodás vagy glaukóma okozta retinopátia kezelésére és/vagy megelőzésére kezelésére és/vagy megelőzésére azzal jellemezve, hogy a kezelésre szorulóknak gyógyhatású anyagként egy nátrium csatorna blokkoló hatású és egy szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyagot tartalmazó gyógyszerkészítménynek gyógyászatilag hatásos mennyiségét adjuk be.
18. A 16-17. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyagot a következő csoportból választjuk ki: fluoxetin, paroxetin, duloxetin, szertralin, escitalopram, citalopram.

19. A 16-17. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a nátrium csatorna blokkoló hatású anyagot a következő csoportból választjuk ki: lamotrigin, krobenetin, oxkarbamazepin, foszfenitoin.
20. A 16-17. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyag fluoxetin és a nátrium csatorna blokkoló hatású anyag lamotrigin.
21. A 16-17. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyag fluoxetin és a nátrium csatorna blokkoló hatású anyag krobenetin.
22. A 16-17. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyag szertralin és a nátrium csatorna blokkoló hatású anyag lamotrigin.
23. A 16-17. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló hatású anyag szertralin és a nátrium csatorna blokkoló hatású anyag krobenetin.

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

Dr. POEGAR István

osztályvezető

Kivonat

A találmány tárgya új, megnövelt hatású nátrium csatorna blokkoló hatású kombinációs gyógyszerkészítmények. A találmány tárgyát képezi továbbá ezen gyógyszerkészítmények alkalmazása krónikus fájdalom kórképek és a motorikus rendszer zavarainak kezelésében, epilepsziában, valamint azokon az egyéb terápiás területeken, ahol a nátrium csatorna blokkoló gyógyszerek alkalmazása elfogadott.